



**Universidad del
Rosario**

**Características clínicas de pacientes con infección por Clostridium difficile
en un hospital de IV nivel Bogotá 2015-2019**

Autores

Alba Hoyos Velasco

Michael Stanley Hernández Ospina

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de médicos especialistas en medicina crítica y cuidados intensivos.**

Tutores

Dr. Eugenio Matijasevic

Dra. Ana María Pedraza Flechas

Facultad de Medicina

Medicina Crítica y Cuidados Intensivos.

Universidad del Rosario

Bogotá- Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Características clínicas de pacientes con infección por Clostridium difficile en un hospital de IV nivel Bogotá 2015-2019

Tipo de investigación: Estudio descriptivo longitudinal

Estudiantes: Alba Hoyos Velasco – Michael Stanley Hernández Ospina

Asesor clínico o temático: Eugenio Matijasevic Md Internista

Asesor metodológico: Ana María Pedraza Flechas –Epidemióloga

Contenido

1. Título.	1
2. Resumen.	1
3. Problema de estudio	3
4. Planteamiento del problema.	4
5. Justificación.	5
6. Pregunta de investigación	5
7. Marco Teórico	6
8. Objetivos	11
9. Formulación de hipótesis	12
10. Metodología	12
11. Presupuesto	17
12. Cronograma	17
13. Resultados	18
14. Discusión	24
15. Referencias	29

1. Título.

Características clínicas de pacientes con infección por *Clostridium difficile* en un hospital de IV nivel Bogotá 2015-2019.

2. Resumen.

Introducción:

Clostridium difficile constituye una de las principales patologías asociadas a la atención hospitalaria en países desarrollados, en Colombia existen pocos estudios, se caracterizó una población afectada.

Metodología:

Estudio descriptivo retrospectivo, donde se describe las características clínicas de pacientes que presentaron esta patología en hospital de IV nivel de Bogotá año 2015 a 2019.

Resultados.

Se recolectaron 243 casos, 198 de primera vez y 45 recurrencias, la media de edad fue 62,4 años, el 66,2% correspondió al género femenino. En el 72,5% la sintomatología fue menor a 10 días, dolor abdominal y diarrea principalmente, el 86,4% consumieron antibiótico previo, el tiempo de suspensión y la aparición de los síntomas fue menor a 7 días en el 75,7% de los casos. El 35% consumieron ampicilina sulbactam, 25% piperacilina tazobactam, meropenem 15%, ertapenem 8,5%, linezolid 5,26% y 3,29% amoxicilina ácido clavulánico. El 85,8% tenían nutrición enteral, 11% mixta y 3,2% parenteral, el 94% consumían inhibidores de bomba de protones. Diabetes mellitus, insuficiencia renal, cardiaca e inmunosupresión fueron principales factores de riesgo. El principal método diagnóstico fue la reacción de cadena polimerasa. El 96% recibieron manejo antimicrobiano vancomicina y metronidazol. La hospitalización en 42,6% fue mayor

a 21 días. El 83% no requirió ingreso a UCI, se presentó 7 muertes en los 5 años.

Conclusión:

Consumo de antibióticos ampliamente relacionada con esta patología, se debe ser cauto a la hora de formularlos, para evitar poner en riesgo a los pacientes, incrementar la estancia hospitalaria y el uso de recursos sanitarios.

Palabras clave: Clostridium difficile, enterotoxina, enterocolitis pseudomembranosa.

3. Problema de estudio

Clostridium difficile (CD) es una bacteria gram positiva y formadora de esporas, constituye una de las principales infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en Estados Unidos (1), en los últimos años la gravedad de este proceso infeccioso se ha venido incrementado al igual que la mortalidad (2), en cuanto a su transmisión es oro-fecal (3). El organismo actualmente conocido como *Clostridium difficile* se describió por primera vez en 1930, pero recién en 1978 se identificó como agente causal de la colitis pseudomembranosa (4), aislada en las deposiciones de un paciente en tratamiento con Clindamicina. Las formas vegetativas la mayoría son eliminadas en el estómago, solo un 1% del inóculo llega al intestino delgado, las cuales se pueden reactivar con la exposición a las sales biliares, si hay una alteración en la microbiota permite que las células en su forma vegetativa penetren el epitelio (5). La toxicidad depende de la presencia de la toxina B (6), que es la que juega un papel predominante. Se ha observado la presencia de esta infección en los pacientes hospitalizados genera gran morbilidad y demanda de gastos del sistema (7). Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes ingresan a hospitalización por diferentes patologías y por factores de riesgo propios del individuo pueden tener complicaciones o sobreinfección por *Clostridium difficile* (8) Tiene una alta tasa de recurrencia(9) Luego de una primera recurrencia, las tasas de recurrencia llegan a 40% y sobre 60% después de dos o más recurrencias, el principal factor de riesgo para su presencia es el consumo de antibióticos otros factores de riesgo son la malignidad, inmunosupresión, trasplantes, uso de sondas nasogástricas y consumo de inhibidor de bomba de protones(10). Diferentes estudios concluyen que la infección por *Clostridium difficile* causa incremento de la morbimortalidad, prolongación de estancia hospitalaria e incremento del consumo de recursos sanitarios (11). En España se estima que anualmente se producen 7.601 episodios de diarrea asociada a *Clostridium Difficile* con un gasto anual para el Sistema Nacional de Salud de 32.157.093 de euros, el costo por episodio es de 3.901 euros en la infección inicial y 4.875 euros en la primera recurrencia y el costo

va incrementando con los siguientes episodios (12) ahí la importancia de identificar factores de riesgo con el fin de promover la prevención de esta patología (13). La literatura sobre este tema en el país es escasa por lo cual el propósito de este estudio es caracterizar de una población colombiana afectada por dicha patología.

4. Planteamiento del problema.

La infección por *Clostridium difficile* en países desarrollados constituye una de las principales infecciones relacionada con la asistencia sanitaria, existen factores de riesgo claramente asociados con su aparición como son la exposición previa al consumo de antibióticos, uso de inhibidores de bomba de protones, hospitalización previa, quimioterapia, inmunocompromiso, edad avanzada, hipoalbuminemia, insuficiencia renal, uso de sonda nasogástrica, nutrición parenteral y cirugía gastrointestinal etc. Sin embargo, no se puede predecir con exactitud qué pacientes la van a presentar (10) así se tenga claramente establecido estos factores de riesgo. Su forma de presentación varía desde las asintomáticas hasta la fulminante y muerte (14), esta enfermedad a pesar de que se descubrió por primera vez en 1978 aún se sigue presentando a pesa que se implementan medidas para evitar que esta entidad se presente. En la literatura se reporta que la incidencia de esta patología infecciosa viene en aumento (15) se cree que la mayor aparición de la enfermedad y de las complicaciones es debido a la presencia de cepas hipervirulentas que se relacionan con mayores complicaciones y transmisibilidad, la incidencia ha venido aumentando, en EEUU la tasa de infección se duplicó entre 1993 y 2003 (16), es claro que las características de la población de países desarrollados es diferente a la de los países del tercer mundo. Se considera importante el realizar estudios para caracterizar el evento en nuestra población y establecer nuestros propios registros y determinar el comportamiento local, cómo impacta en el consumo de recursos sanitarios, prolongación estancia hospitalaria y consumo de antibióticos. En EEUU el consumo de recursos derivados de esta patología constituye un gasto anual de

496 millones de dólares (7), en Colombia no hay estudios sobre costos de esta infección, es necesario seguir investigando sobre esta entidad.

5. Justificación.

El *Clostridium difficile* se describió por primera vez en 1978, hay factores de riesgo claramente establecidos para presentar esta patología como son el consumo reciente de antibióticos, inmunosupresión, neoplasias, consumo de inhibidores de bomba de protones, enfermedad inflamatoria intestinal, etc., existen muchos artículos publicados en otros países sobre esta entidad sin embargo en Colombia no existen muchos que describan el evento y permitan caracterizar la población afectada. Se pretende realizar este estudio para evaluar las características de la población afectada con esta patología en un hospital de IV nivel en Bogotá en el año 2015-2019 con el fin de comparar con la literaria mundial y poder extrapolar a la población colombiana además que sirva de referente para otros estudios a futuro. La infección por *Clostridium difficile* es dinámica, es importante analizar su comportamiento actual a nivel local teniendo en cuenta la aparición de cepas resistentes y otros factores de riesgo asociados descritos en otros países, además de poder establecer cuáles son los que prevalecen en la población estudiada y que pongan en peligro la vida de los pacientes, que incrementen el consumo de recursos sanitarios entre otros, además se pretende que este estudio se use con fines de vigilancia epidemiológica en otras entidades.

6. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en un hospital de IV nivel de Bogotá 2015-2019?

7. Marco Teórico

Epidemiología

La infección por *Clostridium difficile* constituye una de las principales causas de diarrea en pacientes hospitalizados. Este germen forma parte de la flora fecal normal entre el 1-3% de los residentes de la comunidad y en más del 20% de los adultos hospitalizados (17), es común que los recién nacidos sean portadores asintomáticos de *Clostridium difficile* con tasas que rebasan el 50% en los 6 primeros meses de vida (17), pero es rara la enfermedad en esta población, probablemente porque su intestino no expresa los receptores para la toxina. La incidencia de diarrea por esta causa ha aumentado en los últimos años (18), el *Clostridium difficile* se encuentra en las heces de pacientes asintomáticos y sintomáticos, el contagio se produce en un ambiente hospitalario contaminado por las esporas, por lo que en la medida que se prolongue la estancia hospitalaria se incrementa el riesgo de adquirir la infección. En Colombia, se han descrito pocos estudios observacionales (19), el estudio de Otero-Rengino en el 2009 describió *Clostridium difficile* como causa de diarrea en el 40% de los pacientes adultos hospitalizados (20). En Estados Unidos la prevalencia se duplicó de 261 x 100.000 habitantes en 1993 a 546 x 100.000 habitantes en 2004, probablemente este aumento se deba a la aparición de una cepa con mayor virulencia conocida como BI/NAP1/027 esta cepa es resistente a Fluroquinolonas y contiene un gen que incrementa la producción de toxinas comparado con las cepas convencionales. El espectro de la sintomatología varía desde formas leves hasta graves: con choque séptico, megacolon tóxico y colitis fulminante. En lo relacionado con la mortalidad por *Clostridium difficile* se incrementó de 5,7 por millón de habitantes a 23,7 por millón de habitantes en 2004 probablemente relacionado con la aparición de cepas con mayor virulencia y resistente a ciertos antibióticos (21). Existen factores de riesgo claramente establecidos que predisponen a la aparición de la infección.

Factores de riesgo

Muchos estudios se han enfocado en tratar de esclarecer los factores de riesgo asociados con la aparición de diarrea por *Clostridium difficile*, el más descrito es la exposición reciente a antibióticos tales como clindamicina, cefalosporinas, fluroquinolonas y penicilinas (22), otros factores como la edad mayor a 65 años, la estancia hospitalaria prolongada (23), el consumo de inhibidores de bomba de protones , la mayor gravedad de la enfermedad de base del paciente, el estado nutricional, el uso de nutrición enteral por sonda nasogástrica, el padecer enfermedad inflamatoria intestinal, el haber tenido un episodio previo de diarrea por *Clostridium difficile*, el tratamiento quimioterapéutico, pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana , consumo de algunos antivirales se ha asociado con infección por este germen (24).

Fisiopatología

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo formador de esporas, la infección se produce por la ingestión de esporas, se transmite de forma fecal-oral, las esporas son resistentes a la acción de ácido clorhídrico y sobrevive en ambientes con temperatura -20 a 90° centígrados , germina en el intestino delgado y coloniza el colon, este germen se puede encontrar en el tracto gastrointestinal de personas sanas, dependiendo de la virulencia, susceptibilidad (25) del huésped puede generar toxinas que inician fenómenos que culminan con la pérdida de la función de barrera de las células epiteliales y formación de pseudomembranas en la pared colónica (4). Las cepas de *Clostridium difficile* toxígenas presentan un locus de patogenicidad PaLoc que mide 19,6 kb formado por 5 genes (tcdA, tcdB, tcdC, tcdE y tcdR) que codifican las toxinas responsables de la patogenicidad y virulencia. Los genes TcdA y TcdB codifican para las toxinas A y B respectivamente que son citotóxicas al unirse a sus receptores mediante endocitosis llegan a la célula blanco donde producen activación de glucosiltransferasa causando interrupción de fibras

de actina del citoesqueleto, edema y destrucción del epitelio generando una reacción inflamatoria con infiltrado de neutrófilos, monocitos y macrófagos

Manifestaciones Clínicas

El síntoma cardinal es la diarrea de consistencia mucoide casi nunca se observa sangre, aunque el espectro de las manifestaciones clínicas abarca el portador asintomático hasta los casos fulminantes, la diarrea suele coincidir con el tratamiento de antibióticos o semanas después de su retirada. Al examen físico se encuentra dolor abdominal, deshidratación y fiebre. Entre los hallazgos de laboratorio se encuentra leucocitosis, proteína C reactiva elevada, puede presentarse desequilibrios hidroelectrolíticos y alteración de marcadores de función renal. Existen portadores asintomáticos, en los casos graves se puede presentar íleo con mayor predisposición a presentar complicaciones como perforaciones intestinales, hay que tener en cuenta que posterior a un primer episodio puede presentarse recurrencias 3-60%. En el episodio inicial, sin severidad: los pacientes de ésta categoría se caracterizan por presentar leucocitosis menor o igual a 15,000 cel/ml y niveles de creatinina menores a 1.5 mg/dl. Por el contrario, en episodios iniciales severos se presenta leucocitosis mayor o igual a 15,000 cel/ml o niveles de creatinina superiores a 1.5 mg/dl. El cuadro fulminante se presenta con choque séptico, perforación intestinal, íleo y megacolon tóxico (26). Según el colegio americano de gastroenterología, los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos, con fiebre mayor o igual a 38.5° C, distensión abdominal, leucocitosis mayor o igual a 35,000 cel/ml o menos de 2,000 cel/ml, lactato mayor a 2.2 mmol/l, o evidencia de falla orgánica son catalogados con enfermedad severa (27). Esto es secundario al efecto sistémico de la toxina. Una recurrencia en su primer episodio se describe cuando los síntomas resueltos de infección por *Clostridium difficile*, (después de haber completado tratamiento inicial) reaparecen posterior a 8 semanas (6). En pacientes con un sistema inmunitario incapaz de establecer una

adecuada respuesta inmunológica a pesar haber completado antibioticoterapia por más de dos ocasiones, se conoce como segundo episodio recurrente.

Diagnóstico

El diagnóstico está dirigido a identificar pacientes con diarrea, con más de 3 deposiciones líquidas en 24 horas, de causa no establecida (10), la detección microbiológica de la toxina y/o la presencia de pseudomembranas por colonoscopia en el lumen intestinal, son algunos criterios utilizados para su diagnóstico. Sin embargo, dadas las complicaciones inherentes en este último procedimiento (riesgo de perforación)(7) se ha optado por medidas menos invasivas. Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) en sus diversos métodos (reacción en cadena de la polimerasa, amplificaciones isotérmicas, entre otras), se han convertido en pruebas rápidas, sensibles y específicas para la determinación de la infección. Según las recomendaciones de la reciente guía IDSA (Infectious Diseases Society of America) para realizar el diagnóstico se deben cumplir, al menos, dos criterios (clínico y paraclínico). El mejor método para la identificación de pacientes con riesgo elevado de presentar infección por *Clostridium difficile* varía según la institución. Si el paciente presenta clínica de Infección por *Clostridium difficile*, se debe realizar NAAT por sí solo o la detección de toxina. (Recomendación débil, baja calidad de evidencia). Si la institución no cuenta con el protocolo establecido se recomienda utilizar el examen de detección de toxinas, de acuerdo con la sensibilidad más alta para este microorganismo, esto constituye una recomendación de baja calidad (26). Se debe utilizar el examen para la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa más la detección de las toxinas, regulado por la prueba para la amplificación de ácidos nucleicos, (NAAT) o NAAT más la detección de las toxinas, en vez de NAAT por sí solo. (en nuestro país no se cuenta con este estudio actualmente) recomendación débil, baja calidad de evidencia. Se recomienda no repetir exámenes (dentro de 7 días) durante el mismo episodio de diarrea, tampoco se debe practicar en pacientes asintomáticos, a menos de que existan estudios

epidemiológicos institucionales. (Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia) Por otra parte, en grupos poblacionales pediátricos es importante anotar que no se recomienda realizar estudios en menores de 1 año, siendo una recomendación fuerte con moderada calidad de evidencia. En pacientes con edades entre 1-2 años, si y sólo si, se han descartado otras causas, se deben realizar exámenes complementarios. Asimismo, en niños mayores o iguales a dos años se recomienda hacer estudios en pacientes con diarrea prolongada, evolución clínica insatisfactoria, o factores de riesgo tales como (enfermedad inflamatoria intestinal, inmunosupresión, consumo de antibiótico o estancia hospitalaria) (27).

Tratamiento

Se realiza de acuerdo con la severidad del cuadro, en el caso de portadores asintomáticos la literatura confirma que no es útil iniciar tratamiento en estos individuos a pesar de documentarse la presencia del germen por métodos de laboratorio. Asimismo, esta clase de pacientes tampoco deben ser sometidos a pruebas diagnósticas a menos que exista un interés epidemiológico. Ante la sospecha clínica de infección por *C. difficile* es prioritario (cuando sea posible) suspender la terapia antibiótica puesto que se ha observado una mejoría significativa en los síntomas (28) incluso cuando existe un adecuado aporte hidroelectrolítico y de volumen (29). En un sentido más amplio, parece prudente abstenerse de utilizar medicamentos que puedan influir en la motilidad intestinal (inhibidores del peristaltismo), así como el uso de opiáceos ya que pueden enmascarar el cuadro (17). Por otro lado, la administración de vancomicina 125 mg por vía oral 4 veces al día o el uso de fidaxomicina 200 mg dos veces al día por 10 días en casos no severos, es fuertemente recomendada. Cuando no se cuente con estos medicamentos se sugiere emplear metronidazol 3 veces al día por 10 días (28). En casos donde se considere diarrea asociada a infección por *C. difficile* y se evidencie hipotensión o choque, íleo o megacolon tóxico, el tratamiento a iniciar con una recomendación fuerte a favor debe ser la vancomicina a dosis de 500 mg por

vía oral 4 veces al día (26). No obstante, ante la presencia de íleo en el paciente se debe combinar con metronidazol por vía intravenosa 3 veces al día. En pacientes severamente enfermos se debe contemplar la posibilidad de intervenir quirúrgicamente (colectomía subtotal con preservación de recto o ileostomía de derivación con lavado de colon anterógrado con vancomicina). Cuando la infección por *C. difficile* recurre por primera vez, se debe manejar al paciente con vancomicina oral con descenso gradual o administrar fidaxomicina por 10 días o curso estándar de glucopéptido más que un segundo curso de metronidazol (si se usó en primer episodio). En cuanto a los casos en donde ha recurrido por más de 2 veces se debe iniciar régimen en descenso gradual de vancomicina, contemplar vancomicina oral seguida por rifaximina o fidaxomicina, recomendación débil a favor. Adicionalmente se recomienda fuertemente trasplante de heces en este tipo de pacientes (24)

8. Objetivos

8.1 Objetivo general

Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en los pacientes hospitalizados en un hospital de IV nivel en Bogotá en los años 2015 a 2019

8.2 Objetivos específicos

1. Identificar los principales antibióticos relacionadas con la aparición de la infección por *Clostridium difficile* en la población de estudio.
2. Identificar el principal método diagnóstico usado y tratamiento antimicrobiano en las infecciones por *Clostridium difficile*

3. Describir las posibles complicaciones más frecuentes en los pacientes con este tipo de infección (Estancia hospitalaria prolongada, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivo y muerte).

9. Formulación de hipótesis

La hipótesis de la investigación es que los pacientes con infección por *Clostridium difficile* ingresados en un hospital de IV nivel, son pacientes con antecedente de consumo de antibiótico, especialmente la clindamicina, con comorbilidades oncológicas relacionadas con estados inmunosupresión con complicaciones frecuentes, tal como ingreso a UCI y muerte.

10. Metodología

10.1 Tipo y diseño de estudio:

Se realizó un estudio observacional descriptivo de los pacientes hospitalizado en un hospital de cuarto nivel de Bogotá, con infección por *Clostridium difficile*.

10.2 Población y muestra:

Pacientes adultos atendidos en hospital de cuarto nivel de Bogotá en el año 2015 a 2019, con infección por *Clostridium difficile*. Fueron ingresados todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

10.2.1. Criterios de inclusión

Pacientes adultos hospitalizados en un hospital de cuarto nivel de Bogotá entre el año 2015 a 2019 con infección por *Clostridium difficile* diagnosticado por PCR o por detección de toxinas según protocolo de la institución.

10.2.2. Criterios de exclusión

Pacientes con infección por *Clostridium difficile* adquirida extrahospitalaria. Se considera que la infección se adquiere extrahospitalaria cuando el paciente trae reporte de PCR positivo para infección por el microorganismo y/o la presencia de toxinas positivas documentadas por otra entidad prestadora de salud. También se consideró infección extrahospitalaria cuando fue confirmada por laboratorio en las primeras 48 de hospitalización.

10.3. Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Definición de variables

Variable	Definición operativa	Forma de Medición	Nivel de medición
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de la infección por <i>C. difficile</i>	Años 18 a 99	Cuantitativa Razón
Sexo	Sexo registrado en la historia clínica	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa Nominal
Estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido en días entre el ingreso y la aparición de la enfermedad	1. 1 a 10 días 2. 11 a 20 días 3. Más de 21 días	Cualitativa Ordinal
Tipo de Nutrición	Descripción de la vía de administración de la nutrición en el momento del diagnóstico de la infección. Enteral, parenteral, mixta.	1. Enteral 2. Parenteral 3. Mixta	Cualitativa Nominal
Tiempo transcurrido desde el consumo de antibióticos	Días desde la última toma de antibióticos y aparición de la infección	1. 0-7 días 2. 8-14 días 3. 15 a 21 días 4. Más de 21 días	Cualitativa Ordinal

Consumo de antibióticos	Consumo de antibióticos antes del diagnóstico de la infección	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal
Consumo de Inhibidores de Bomba de Protones	Ingesta de medicamentos inhibidores de protones durante la hospitalización o de forma ambulatorio	1. Si 2. No	Cualitativa Nominal
Tipo de Antibiótico	Familia de antibióticos que consumió antes del diagnóstico	1. Penicilina 2. Piperacilina Tazobactam 3. Cefalosporinas 4. Fluoroquinolonas 5. Carbapenémicos 6. Metronidazol 7. Clindamicina 8. Vancomicina 9. Linezolid 10. Otro	Cualitativa Nominal
Factores de riesgo asociados	Condiciones médicas consideradas asociadas con la presentación de la patología.	1. Inmunosupresor 2. Diabetes Mellitus 3. Hipertensión Arterial 4. Insuficiencia cardiaca 5. Neoplasia 6. VIH 7. Enfermedad inflamatoria intestinal 8. Quimioterapia 9. Enfermedades autoinmunes	Cualitativa Nominal
Complicaciones	Condición Médica relacionada con la infección.	1. Ingreso a UCI 2. Manejo quirúrgico 3. Muerte	Cualitativa Nominal
Días de estancia hospitalaria	Días desde la fecha de ingreso y fecha de egreso.	Días	Cuantitativa Razón

10.4 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

Se solicitó al laboratorio de la institución, la información de todos los pacientes con resultado positivo de PCR para *C. difficile* o de toxinas de *Clostridium* desde el año 2015 hasta el 2019. Se revisó la historia clínica de todos los pacientes identificados por los resultados del laboratorio y aquellos que cumplían los criterios se incluyeron en el estudio. Se extrajo información de historia clínica de acuerdo con la tabla de variables previamente descritas. La información se tabuló en una base de datos en Excel y se anonimizó previo a su análisis.

10.5 Plan de procesamiento de análisis de datos (procesamiento y análisis)

Se describen con frecuencias y porcentajes el número de casos identificados por año, por sexo y por síntomas. La edad de los casos se describió utilizando media y desviación interna. Para caracterizar los días de tratamiento antibiótico y días de suspensión del mismo se categorizaron la variable en: 0-7 días, 8-14 días, 15 a 21 y más de 21 días. Estas categorías, junto con el antibiótico utilizado, la presencia de complicación, comorbilidades y variables categóricas adicionales; se describieron utilizando frecuencias absolutas y relativas. Los análisis se realizaron con el programa estadístico Stata 16.0.

10.6. Control de sesgo en el estudio

Para minimizar el sesgo de selección en este estudio, se incluyeron todos los casos confirmados por microbiología y mediante revisión manual se identificaron y se excluyeron del análisis los casos recurrentes para lograr homogeneidad. Es importante resaltar que el estudio sólo incluye casos que se confirmaron posterior a la sospecha clínica; lo cual puede impactar en la exclusión de casos con diferente presentación clínica o menor sintomatología. Esta circunstancia no invalidaría los resultados del estudio, pero puede limitar la generalización de los resultados.

10.7. Alcances y límites de la investigación

Este estudio permite describir las características de los casos más de infección por *Clostridium difficile* en los años objeto de estudio y su relación con patologías conocidas como la diabetes, inmunosupresión, VIH, consumo de antibióticos, inhibidores de bomba de protones, entre otros. En cuanto a las limitaciones, al ser un estudio descriptivo no permite evaluar asociaciones o causalidad. El tipo de muestreo y las características sociales de la población atendida en el hospital a estudio de cuarto nivel de Bogotá, limita la extrapolación de estos resultados a la población general.

10.8. Aspectos éticos.

Este proyecto se acoge según la declaración de Helsinki 59^a Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 y resolución 8430 de 1993 del Ministerio de salud se considera no tiene riesgo al ser un estudio de tipo descriptivo retrospectivo no hay contacto con el paciente y se va a garantizar la confidencialidad de la información obtenida en la historia clínica de las personas que hacen parte de la investigación, además no se va a afectar el tratamiento ya que se trata de un estudio retrospectivo. Los investigadores principales realizaron el curso de buenas prácticas en el hospital a estudio y obtuvieron aprobación del comité de ética de dicha institución para el desarrollo de ésta investigación el día 8 de agosto de 2019, código: CCEI-10975-2019. Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Se guardó absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas de los participantes. Se mantuvo absoluta confidencialidad y se preservó el buen nombre institucional profesional. El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable. No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

11. Presupuesto

Tabla 2. Presupuesto del proyecto

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN	TOTAL
Personal	\$ 6,000,000	\$ 6,000,000
Software	\$ 3,000,000	\$ 3,000,000
Materiales y Suministros	\$ 500,000	\$ 500,000
Material Bibliográfico	\$ 0,00	\$ 0,00
Publicaciones	\$ 500,000	\$ 500,000
Servicios Técnicos	\$1,000,000	\$1,000,000
TOTAL	\$ 11,000,000	\$ 11,000,000

12. Cronograma

Tabla 3. Cronograma del proyecto

Actividad		Meses											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Diseño del estudio	X											
B	Aprobación comité de ética	X											
C	Recolección de datos		X	X	X	X							
D	Análisis de la información						X	X	X				
E	Elaboración del informe									X	X		
H	Entrega final											X	
I	Elaboración de artículo												X

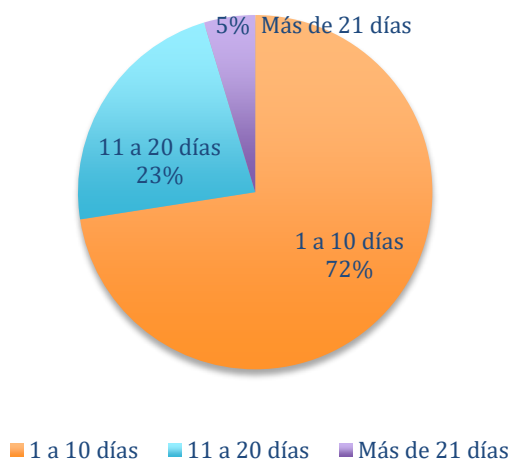
13. Resultados

Entre los años 2015 a 2019 se presentaron 243 casos de infección por *C. difficile*. La mayoría de los casos (n: 198) se presentaban por primera vez, mientras que 19% de estos correspondieron a casos recurrentes (n: 45). El número de casos nuevos y casos recurrentes por año parece ser similar, tal y como se evidencia en la Tabla 4. Los factores más prevalentes en los casos de recurrencia fueron: hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva y la inmunosupresión.

Tabla 4. Frecuencia de casos de pacientes con infección por *Clostridium difficile* por año

Año	Casos nuevos, n (%)	Casos recurrentes, n (%)
2015	48 (24,2%)	6 (13,3%)
2016	31 (15,7%)	3 (6,7%)
2017	43 (21,7%)	9 (20,0%)
2018	42 (21,2%)	17 (37,8%)
2019	34 (17,2%)	10 (22,2%)

La descripción de las variables del estudio se centró en los 198 casos nuevos de infección. La media de edad de los casos nuevos fue de 62,4 años (Desviación estándar: 20,6); el 66,2% de los casos se presentaron en mujeres (n: 131) y el 33,8% en hombres (n:67).

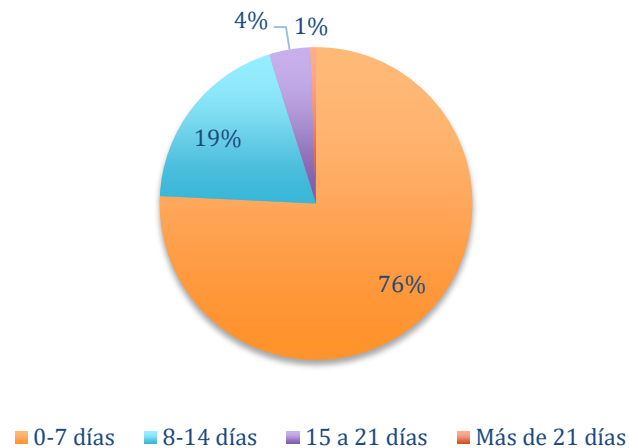
Figura 1. Días entre el inicio de los síntomas (diarrea) y el diagnóstico de infección por *C. difficile*Tabla 5. Uso de antibióticos previo a diagnóstico infección por *Clostridium difficile*

	Número de pacientes	Porcentaje
Casos sin antibiótico previo	27	13.6%
Casos con antibiótico previo	172	86.4%
0-7 días de antibiótico	49	28%
8-14 días de antibiótico	48	29%
15-21 días de antibiótico	75	43%

El 72,5% de los pacientes con infección nueva, presentaron la sintomatología (diarrea) entre 0 a 10 días previo al diagnóstico con PCR o con Toxinas (Figura 1). En 5 casos no fue posible obtener información del tiempo entre inicio de síntomas y el diagnóstico. La sintomatología más frecuente fue deposiciones diarreicas (70,0%), seguido por colitis (9,6%). En la mayoría de los casos (n: 172), se reportó consumo de antibiótico previo al inicio de síntomas, con una duración de entre 15 y 21 días. En los casos en los que se encontró consumo de antibiótico previo al inicio de los síntomas, la duración de dicho tratamiento fue 15 a 21 días en el 43% de los

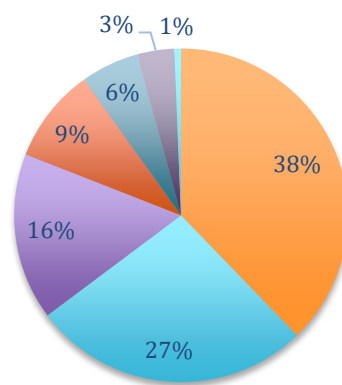
casos (Tabla 5). El tiempo de suspensión de los antibióticos y el inicio de los síntomas fue entre 0 y 7 días, en el 75,7% de los casos (figura 2).

Figura 2. Días entre la suspensión del antibiótico y el inicio de síntomas



Se encontró que el antibiótico administrado con mayor frecuencia, previo al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, fue la ampicilina sulbactam, seguido por piperacilina tazobactam y meropenem (figura 3). La principal indicación de antibioticoterapia fue la infección de vías urinarias (30%), seguida por neumonía (25%) e infecciones de la piel (12%).

Figura 3 Principales antibióticos administrados previo al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*



- Ampicilina sulbactam
- Ertepenem
- Claritromicina 3,29%
- Piperacilina tazobactam
- Linezolid
- Dicloxacilina
- Meropenem
- Amoxicilina acido clavulánico
- Otros

El principal método usado para diagnóstico fue la PCR (93,3%) y solo en 6% de los casos se usó la identificación de la toxina de *Clostridium difficile* en heces. La descripción de todos los métodos utilizados se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Prueba diagnóstica utilizada para el diagnóstico infección por *Clostridium difficile*

Tipo de prueba diagnóstica	Número de pacientes (%)
Toxina de <i>Clostridium difficile</i> en heces	6 (2,5%)
PCR	223 (93,3%)
PCR + Biopsia	1 (0,4%)
PCR + toxina	9 (3,8%)

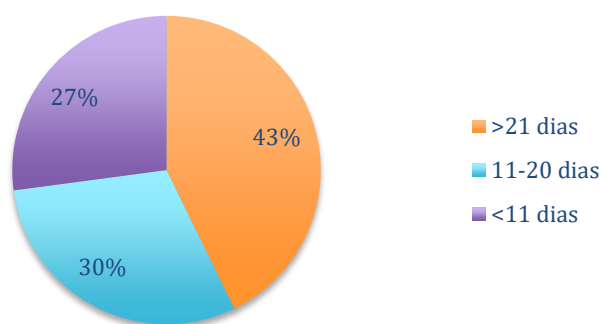
Posterior a la hospitalización y previa a la confirmación diagnóstica, se le inicio tratamiento antibiótico al 96% de los casos (n:187). En 2 pacientes no se inició antibiótico y en 7 de ellos no obtuvo información. En la tabla 7, se presenta el número de pacientes que fueron tratados con uno o más antibióticos y la especificación del tratamiento administrado.

Tabla 7. Antimicrobiano administrado para el tratamiento de la infección por Clostridium difficile

Antibiótico administrado	Numero (%)
<i>Antibioterapia única (n: 171)</i>	
Vancomicina	141 (82,5%)
Metronidazol	28 (16,4%)
<i>Antibioterapia combinada (n: 17)</i>	
Vancomicina + Metronidazol	16 (94,1%)

La estancia hospitalaria fue en la mayoría de los casos (42,6%) más de 21 días, el 30% entre 11 a 20 días y el 27% restantes fue menor a 11 días, en un participante no se contó con dicha información (figura 4). El 88,3% de los casos (n: 173) no fueron ingresados en la UCI, los restantes 23 si lo requirieron (figura 4).

Figura 4. Días de estancia hospitalaria de los casos infectados con C. difficile



En cuanto a la evaluación de la posible inmunosupresión de los casos, encontramos que 55 pacientes estaba recibiendo agentes inmunosupresores (27%), mientras que

en los restantes 143 no se reportó este tipo de tratamiento. Los tratamientos evidenciados incluyeron: prednisolona (n:21), ciclofosfamida (n:1), metrotexate (n: 3), micofenolato (n: 6), entre otros como agentes quimioterapéuticos.

En la tabla 8, se describen las comorbilidades de los pacientes. Se presentó la infección en la estancia posoperatoria en 5 procedimientos quirúrgicos que corresponde al 2.53%.

El tipo de nutrición, previo al diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* en el 85,8% casos fue nutrición enteral seguida de la nutrición mixta 11% y la parenteral 3.2%. Los inhibidores de bomba de protones se utilizaron en 94% de los nuevos casos de infección reportados y en 7 casos no se encontró información de administración, también se evidencio consumo en el 100% de las recurrencias

Tabla 8. Frecuencia de Comorbilidades en pacientes con primer episodio de infección por *C. difficile*

Comorbilidad	n(%)
Diabetes Mellitus tipo 2	45 (22,5%)
HTA	92 (46,4%)
Insuficiencia renal	20 (12%)
Insuficiencia cardiaca	8 (5,4%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	4 (2,0%)
Quimioterapia	15 (8,2%)
Lupus eritematoso sistémico	4 (2,0%)
Fibromialgia	1 (0,5%)
Dermatopolimiositis	1 (0,5%)
Espondilitis anquilosante	1 (0,5%)

14. Discusión

A nivel mundial, el *Clostridium difficile* constituye una de las principales causas de infección intrahospitalaria, en países desarrollados constituye un problema de salud pública, se debe tener presente que este germen puede hacer parte de la flora intestinal normal entre el 1-3% de los residentes de la comunidad y en un 20- 30 % de los adultos hospitalizados (17). Existen pocos estudios sobre esta patología en Colombia por lo que es importante establecer nuestra epidemiología local. Uno de los factores claramente establecidos como riesgo para desarrollar la infección a nivel intrahospitalario es la edad, Otero-Rengino del 2009 establece la prevalencia de colitis, (secundaria a la infección por *Clostridium difficile*), en un 40% de los casos, en personas mayores de 65 años(20), en estudios se ha documentado que la edad mayor a 65 años incrementa en 10 a 15 veces la posibilidad de desarrollar la infección por este microorganismo (31), en nuestro estudio la media de edad de los casos nuevos fue de 62,4 años. En lo relacionado con el sexo, en nuestro estudio la mayoría de las infecciones se presentaron en mujeres, prácticamente el doble de las infecciones que se correlaciona con el estudio realizado en Madrid que fue un seguimiento por 12 años donde también se evidenció mayor prevalencia en el género femenino (30). Se pudo evidenciar que una de las principales indicaciones de consumo de antitibióticos previos al inicio de la sintomatología era infección de vías urinarias y como ya es conocido la tendencia de esta infección tiende a ser mayor en el sexo femenino y en este grupo poblacional se ha descrito la asociación con debilidad el piso pélvico, deficiencia de estrógenos, uretra corta, gestas previas, prolapsos genitourinarios entre otros (32).

Se vio una tendencia en el descenso de los casos en nuestro hospital de referencia, pasó de 24,2% en el año 2015 a 17,2% en el año 2019, contrario a lo que se observa en el mundo que viene en ascenso; y relacionan como unos de los principales responsables de este incremento en los últimos 10-20 años, el uso indiscriminado de antibióticos. *Clostridium difficile* a finales de siglos XX constituye uno de los

patógenos adquiridos en el ambiente hospitalario más importante (15). El comportamiento de las recurrencias en nuestra población es diferente. Presentando un incremento, al pasar del 13,3% en el año 2015, al 22,2% en el año 2019. Esa es la tendencia que se ha presentado en otros países, sin embargo, esta tasa de recurrencia es menor a la que se observa en otros centros de referencia como lo observado en un estudio realizado en Rumania, donde la tasa de recurrencia fue del 53,8% para un episodio y 39,1% para episodios múltiples. Fue más prevalente en pacientes que presentaban factor de riesgo cardiovascular e inmunosupresión, en dicho estudio (33).

En nuestro estudio se pudo evidenciar que, en dos tercios de los pacientes, el diagnóstico se dio en los primeros 10 días del inicio de la sintomatología, estos hallazgos son concordantes con lo descrito en las guías de práctica clínica, en este mismo grupo de pacientes existe un subgrupo con sintomatología más típica y se caracteriza por cuadros más graves, en ellos, el diagnóstico se lleva a cabo dentro de los primeros 3 días. En aproximadamente un tercio de los pacientes, el cuadro es más larvado con menor compromiso sistémico y el diagnóstico puede tardar un poco más (25). En la mayoría de los pacientes se documentó el consumo de antibióticos previo al diagnóstico de la infección aproximadamente en el 70% y la sintomatología se presentó en los primeros 7 días del cese de la medicación (31).

En cuanto al consumo de antibióticos relacionados con la patología, contrario a lo que se describe en la literatura donde refieren la clindamicina, cefalosporinas y la gatifloxacina como los principales antibióticos asociados a la aparición de la enfermedad (35), nuestro estudio encontró que el antibiótico con mayor asociación a infección por *Clostridium difficile* fue la ampicilina más sulbactam. Un metaanálisis publicado en el año 2013, evidenció que el OR para infección por *Clostridium difficile* secundario a consumo de clindamicina era 16,8 (Intervalo de confianza del 95% [IC

del 95%], 7,48 a 37,76), para fluoroquinolonas de 5,5 (IC del 95%, 4,26 a 7,11) y para cefalosporinas de 5,68 (IC del 95%, 2,12 a 15,23)(34). Es importante resaltar que casi todos los antibióticos incrementan el riesgo de esta infección. Sin embargo, son reiterativos en diferentes fuentes referir la mayor vulnerabilidad a la infección con clindamicina, cefalosporinas, fluoroquinolonas y ciertas penicilinas (35). En nuestro estudio se evidenció que los antibióticos más relacionados fueron en orden decreciente ampicilina sulbactam, piperacilina tazobactam, meropenem y ertapenen. Dado lo anterior es necesario establecer nuestros propios registros y datos, con dichos hallazgos nos vemos obligados a descartar esta patología cuando el paciente presenta la sintomatología aun con antibióticos que no se consideran dentro del grupo de mayor riesgo, esto va de la mano ya que las principales indicaciones de hospitalización era infección de vías urinarias y neumonía.

Es bien conocido que la nutrición parenteral incrementa el riesgo de infección por *Clostridium Difficile*, ya que se priva la microbiota colónica de su fuente nutricional, fibra dietaria, oligosacáridos y almidón resistente, se suprime la fermentación colónica y esto a su vez a las bacterias colónicas comensales que son esenciales para salud colónica, las que se encargan de mantener un ambiente adecuado a este nivel y evitar la proliferación de este patógeno y posterior infección (36). En los últimos años se hace énfasis de establecer como principal vía de alimentación la vía enteral, en nuestro estudio durante la hospitalización y el diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*, la vía de alimentación en los casos 85,8% fue nutrición enteral, seguida de la nutrición mixta 11% y la parenteral 3.2%. Se encontró el uso de inhibidores de bomba de protones en el 94% de los nuevos casos de infección y en gran parte de las recurrencias, esta asociación es ampliamente descrita en múltiples artículos, se cree que es secundario a un aumento del pH gástrico con mayor posibilidad de colonización por este patógeno y otros gérmenes (15). En lo relacionado a la estancia hospitalaria se vio que el 73% de los pacientes afectados la duración de su hospitalización fue mayor a 11 días y de estos un 30%

más de 21 días, el promedio de estancia hospitalaria en el centro de referencia fue 7,3 días, claramente se observa una prolongación de la estancia hospitalaria, y esto a su vez trae consigo, incremento en el consumo de recursos hospitalarios y costos de la atención médica (11). Se vio en el estudio que el servicio de atención y manejo de los pacientes fue hospitalización general aproximadamente 80%, algo menos del 20% requirió traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), solo un paciente presentó mortalidad por megacolon tóxico y tenía como comorbilidad linfoma, en la literatura se describe los principales factores de riesgo para requerir traslado a UCI: presencia signos vitales alterados al igual que variables hemodinámicas de macro y microcirculación y estas se observan dentro las primeras 24 horas de inicio de los síntomas, al igual que elevación de azoados, hallazgos también evidenciados en una cohorte prospectiva en Canadá (37). Los principales factores de riesgo encontrados para desarrollar la infección fue diabetes mellitus, insuficiencia renal en segundo lugar, seguido de insuficiencia cardiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, quimioterapia y lupus eritematoso sistémico, estos últimos relacionados con la inmunosupresión, la principal comorbilidad encontrada fue la presencia de hipertensión arterial en el 46% de los pacientes afectados. El método usado como diagnóstico fue en 2,5% la identificación de toxina, reacción de cadena polimerasa (PCR) 93.3% ambos en 3.8% y PCR más biopsia solo en 1 caso.

El tratamiento instaurado para la patología que se consideraba leve fue metronidazol vía oral por 10 días, la cual recibieron el 16% de los pacientes y vancomicina vía oral en dosis de 125 mg 4 veces al día, el mismo tiempo de duración recibido por el 82%, en el caso de las recurrencias, se usó la combinación de estos medicamentos. Las guías actuales del centro de control y prevención de enfermedades infecciosas (CDC) plantea el uso de vancomicina o fidaxomicina vía oral y si no se dispone de estos y la patología es considerada leve se puede usar metronidazol (38). En los casos graves se usó la combinación de vancomicina y metronidazol intravenosos.

El presente estudio se realizó en un solo centro, esto limita la extrapolación los datos a nivel regional o nacional, dada las características del hospital de referencia que atiende predominantemente población con seguros privados complementarios (pre-pagadas). Sin embargo, los resultados de este estudio son importantes por ser la primera descripción en pacientes en Bogotá y representado los posibles cambios actuales de factores de riesgo para este tipo de infección por la modificación de la frecuencia de uso de antibióticos como la clindamicina.

Los resultados este estudio re-fuerza la importancia del uso racional de los antibióticos, ya que estos están relacionados con la aparición de esta patología. La elección de la antibióticoterapia, especialmente en pacientes con comorbilidades, debe estar orientado según el perfil de resistencia institucional en el contexto del paciente y los resultados de pruebas paraclínicas en caso de estar indicadas. El uso de inhibidores de bombas de protones debe restringirse a los casos indicados, ya que su uso indiscriminado también se relaciona con la presentación de esta enfermedad.

En conclusión, el *C. difficile* es un patógeno emergente, que en los últimos años la infección viene en incremento, considerándose uno de los principales patógenos adquiridos en el ambiente hospitalario. Es necesario seguir investigando para establecer nuestra epidemiología local, conocer su comportamiento, factores de riesgo, para llegar a un diagnóstico temprano, en lo posible adquirir e insistir en la instauración de una cultura de uso racional de antibióticos, dar un tratamiento específico y poder evitar desenlaces desfavorables en nuestros pacientes y mitigar el incremento del consumo de recursos sanitarios.

15. Referencias

1. Chan H, Zhao S, Zhang L, Ho J, Leung CCH, Wong WT, et al. Clostridium difficile toxin B induces autophagic cell death in colonocytes. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2018;22(4):2469-77.
2. Riley TV, Kimura T. The Epidemiology of Clostridium difficile Infection in Japan: A Systematic Review. *Infectious diseases and therapy*. 2018;7(1):39-70.
3. Alcalá-Hernández L, Mena-Ribas A, Niubó-Bosh J, Marín-Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por Clostridium difficile. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016;34(9):595-602.
4. Nasiri MJ, Goudarzi M, Hajikhani B, Ghazi M, Goudarzi H, Pouriran R. Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*. 2018;50:32-7.
5. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. *Annu Rev Med*. 1998;49:375-90
6. Ofosu A. Clostridium difficile infection: a review of current and emerging therapies. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(2):147-54.
7. Aitken S, Shah D, Garey K. Economic burden of Clostridium difficile infection. 2013. p. 60-80.
8. World Health O. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization; 2003.
9. Carvalho AV, Medeiros-Júnior AC de, Chaves BMF, Xavier CRS, Rêgo ACM do, Araújo-Filho I, et al. Pseudomembranous Colitis – a review. *J Surg Clin Res*. 2014;4(2):63.
10. Fitzpatrick F, Skally M, Brady M, Burns K, Rooney C, Wilcox MH. European Practice for CDI Treatment. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1050:117-35.
11. Rock C, Pana Z, Leekha S, Trexler P, Andonian J, Gadala A, et al. National Healthcare Safety Network laboratory-identified Clostridium difficile event reporting: A need for diagnostic stewardship. *Am J Infect Control*. 2018;46(4):456-8.
12. Asensio Á, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a Clostridium difficile en España. *Revista Española de Salud Pública*. 2013;87:25-33.

13. Sierra-Hernández A, Estrada-Hernández LO. Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados. *Med Interna Mex.* 2016;32(3):330–40.
14. Davis BM, Yin J, Blomberg D, Fung IC. Impact of a prevention bundle on *Clostridium difficile* infection rates in a hospital in the Southeastern United States. *Am J Infect Control.* 2016;44(12):1729-31.
15. Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of *Clostridium difficile* infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(4):409-16.
16. Khanna R, Chande N, Nelson RL. Treatment of an Initial Infection with *Clostridium difficile* in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2013;19(10):2223-6.
17. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infections caused by *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:254–63.
18. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):529–49.
19. Oñate-Gutiérrez JM, et al. Prevalencia y factores relacionados con la infección por *Clostridium difficile* en un centro hospitalario de alta complejidad en Cali (Colombia). *Infectio.* 2016;(18) 9-14
20. Blanco Pérez Ángela, Ruiz Morales Óscar, Otero Regino William, Gómez Zuleta Martín. Infección por *Clostridium difficile* en ancianos. *Rev Col Gastroenterol;* 28(1):53-63.
21. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 2:1-26.
22. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *Bmj.* 2010;34
23. Owens RC, Jr., Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S19-31.
24. Karen C. C, John G. B. Biology of *Clostridium difficile*: Implications for Epidemiology and Diagnosis. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65(1):501–21.
25. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1-e48.

26. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthkrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478–98.
27. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Allerberger F, Bouza E, Coia JE, et al. European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S2):1–26.
28. Williams OM, Spencer RC. The management of clostridium difficile infection. *Br Med Bull*. 2009;91(1):87–110.
29. Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Cortés M, Amela C. [Epidemic risk of disease associated with a new strain of *Clostridium difficile*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(5):278-84.
30. Esteban-Vasallo MD, Naval Pellicer S, Domínguez-Berjón MF, Cantero Caballero M, Asensio Á, Saravia G, et al. Age and gender differences in *Clostridium difficile*-related hospitalization trends in Madrid (Spain) over a 12-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(6):1037-44.
31. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211-21.
32. He K, Hu Y, Shi JC, Zhu YQ, Mao XM. Prevalence, risk factors and microorganisms of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study in China. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:403-8.
33. Negrut N, Bungau S, Behl T, Khan SA, Vesa CM, Bustea C, et al. Risk Factors Associated with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2020;8(3):352.
34. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-32
35. Mullish BH, Williams HR. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):237-41.
36. O'Keefe SJ. Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*. 2010;16(2):139-42.
37. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbé AC, Simor AE, Gold WL, Muller MP, et al. Factors Associated With Complications of *Clostridium difficile* Infection in a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1781-8.
38. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, Mach T, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Przegląd*

gastroenterologiczny. 2020;15(1):1-21.